

DERIVES DE 9-AMINO-PODOPHYLLOTOXINE, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT

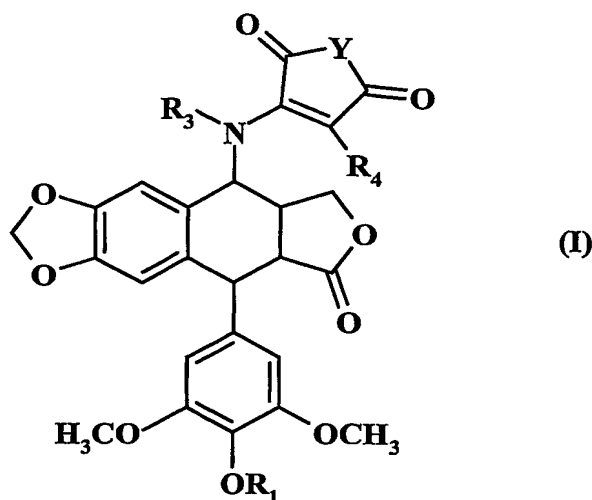
La présente invention concerne de nouveaux dérivés de 9-amino-podophyllotoxine, leur
5 procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.

Les composés de l'invention constituent des dérivés de la podophyllotoxine, un lignane naturel connu pour son utilité dans le traitement du cancer. D'autres dérivés synthétiques tels que l'étoposide et la téniposide sont utilisés de façon courante comme agents
chimiothérapeutique pour le traitement notamment du cancer du poumon à petites cellules.
10 Ces différents composés agissent en inhibant l'activité catalytique de la topoisomérase II en stabilisant le complexe clivable.

Diverses modifications ont été réalisées sur ces dérivés, comme celles décrites dans les demandes de brevet JP 948782, WO 97/13776 et US 3,634,459. Néanmoins, les besoins de la thérapeutique anticancéreuse exigent le développement constant de nouveaux agents
15 antitumoraux et cytotoxiques, dans le but d'obtenir des médicaments à la fois plus actifs, plus solubles et mieux tolérés.

Les composés de la présente invention, outre le fait qu'ils soient nouveaux, présentent une activité *in vivo* et *in vitro* surprenante et supérieure à celle observée jusqu'ici. Ainsi, les composés de la présente invention possèdent des propriétés qui les rendent
20 particulièrement utiles pour le traitement des cancers. Parmi les types de cancers qui peuvent être traités par les composés de la présente invention, on peut citer à titre non limitatif les adénocarcinomes et carcinomes, sarcomes, gliomes et leucémies.

Plus particulièrement, la présente invention concerne les composés de formule (I) :



dans laquelle :

R₁ représente un groupement choisi parmi hydrogène, alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, hétéroaryle, hétéroarylalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, alkylcarbonyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, arylcarbonyle, arylalkylcarbonyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, alkoxy carbonyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, aryloxy carbonyle, arylalkoxy carbonyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, hétérocycloalkoxy carbonyle, alkylsulfonyl (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, arylsulfonyl, arylalkylsulfonyl (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, phosphonique, ou Si(R_a)₂R_b dans laquelle R_a, R_b, identiques ou différents, représentent chacun un groupement choisi parmi alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ou aryle.

Y représente un groupement choisi parmi HN-NH ou N-R₂ dans laquelle :

R₂ représente un groupement choisi parmi hydrogène, alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, aryle, hétéroaryle, cycloalkyle, hétérocycloalkyle, alkényle (C₂-C₆) linéaire ou ramifié, alkynyle (C₂-C₆) linéaire ou ramifié ou un groupement de formule -T₁-R₅ dans laquelle :

- ♦ T₁ représente un groupement choisi parmi une chaîne alkylène (C₁-C₆) linéaire ou ramifiée éventuellement substituée par un ou plusieurs groupements choisi parmi hydroxy ou alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, une chaîne alkénylène (C₂-C₆) linéaire ou ramifiée ou une chaîne alkynylène (C₂-C₆) linéaire ou ramifiée,
- ♦ R₅ représente un groupement choisi parmi hydroxy, alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, alkylcarbonyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, alkylcarbonyloxy (C₁-C₆)

- 3 -

linéaire ou ramifié, alkoxy-carbonyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, carboxy, halogène, trihalogénométhyle, aryle, hétéroaryle, cycloalkyle, hétérocycloalkyle, NR_cR_d dans lequel R_c, R_d, identiques ou différents, représentent chacun un groupement choisi parmi hydrogène, alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, aminoalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié dans lequel la partie amino est éventuellement substituée par un ou deux groupements identiques ou différents, alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, hydroxyalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, alkoxy (C₁-C₆) alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié

ou C(O)NR_cR_d dans lequel R_c, R_d, identiques ou différents, représentent chacun un groupement choisi parmi hydrogène, alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, aminoalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié dans lequel la partie amino est éventuellement substituée par un ou deux groupements identiques ou différents, alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, hydroxyalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, alkoxy (C₁-C₆) alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ou R_c et R_d forment ensemble avec l'atome d'azote qui les porte, un hétérocycloalkyle,

R₃ représente un groupement choisi parmi hydrogène, alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, cycloalkyle, cycloalkylalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, aryle ou arylalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,

R₄ représente un groupement choisi parmi hydrogène, alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,

leurs énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable,

étant entendu que :

* *par aryle*, on comprend un groupement choisi parmi phényle, biphényle, naphtyle, dihydronaphtyle, tétrahydronaphtyle, indényle, indanyle, et benzocyclobutyle, chacun de ces groupements comportant éventuellement une ou plusieurs substitutions, identiques ou différentes, choisies parmi halogène, hydroxy, alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, cyano, nitro, amino, alkylamino (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, dialkylamino (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, carboxy, alkoxy-carbonyle (C₁-C₆) linéaire ou

ramifié, trihalogénoalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, alkylcarbonyloxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, alkylcarbonyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, et aminocarbonyle dans laquelle la partie amino est éventuellement substituée par un ou deux groupements, identiques ou différents, alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,

5 * *par hétéroaryle*, on comprend un groupement mono- ou bicyclique aromatique ou un groupement bicyclique dont l'un des cycles est aromatique et l'autre cycle est partiellement hydrogéné, de 5 à 12 chaînons, comportant au sein du système cyclique de un à trois hétéroatomes, identiques ou différents, choisis parmi oxygène, azote et soufre, ledit groupement hétéroaryle pouvant éventuellement être substitué par un ou plusieurs
10 groupements identiques ou différents, choisis parmi les substituants définis précédemment dans le cas du groupement aryle ; parmi les groupements hétéroaryles, on peut citer à titre non limitatif le groupement pyridyle, pyrrolyle, thiényle, furyle, pyrazinyle, isothiazolyle, thiazolyle, oxazolyle, isoxazolyle, pyrimidinyle, indolyle, benzofuranyle, benzothiényle, quinolyle, isoquinolyle, benzo[1,4]dioxynyle, 2,3-
15 dihydrobenzo[1,4]dioxynyle,

* *par cycloalkyle*, on comprend un groupement mono- ou bicyclique, saturé ou insaturé mais sans caractère aromatique, comportant de 3 à 12 atomes de carbone, étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisis parmi halogène, alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, trihalogénoalkyle (C₁-C₆)
20 linéaire ou ramifié, hydroxy, amino, alkylamino (C₁-C₆) linéaire ou ramifié et dialkylamino (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ; parmi les groupements cycloalkyles, on peut citer à titre non limitatif, le groupement cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle,

* *par hétérocycloalkyle*, on comprend un cycloalkyle tel que défini précédemment, comportant au sein du système cyclique, de un à deux hétéroatomes, identiques ou
25 différents, choisis parmi oxygène et azote, ledit hétérocycloalkyle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements identiques ou différents définis précédemment dans le cas du groupement cycloalkyle ; parmi les groupements hétérocycloalkyles, on peut citer à titre non limitatif le groupement pipéridyle, pipérazinyle, morpholyle.

Parmi les acides pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif, les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, phosphorique, acétique, trifluoroacétique, lactique, pyruvique, malonique, succinique, glutarique, fumarique, tartrique, maléïque, citrique, ascorbique, oxalique, méthane sulfonique, camphorique, etc...

- 5 Parmi les bases pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium, la triéthylamine, la *tert*-butylamine, etc...

Le substituant R_1 préféré selon l'invention est l'atome d'hydrogène.

Le substituant R_3 préféré selon l'invention est l'atome d'hydrogène.

- 10 Le substituant R_4 préféré selon l'invention sont l'atome d'hydrogène et le groupement méthyle.

D'une façon très avantageuse, les composés préférés de l'invention sont les composés de formule (I) dans laquelle Y représente un groupement HN-NH ou N- R_2 dans lequel R_2 représente un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, alkényle (C_2-C_6) linéaire ou ramifié ou un groupement de formule $-T_1-R_5$ dans laquelle T_1 et R_5 sont tels que définis dans la formule (I).

D'une façon particulièrement avantageuse, le groupement Y préféré selon l'invention est le groupement de formule NR_2 dans lequel R_2 représente un groupement méthyle.

- 20 D'une façon intéressante, le groupement Y préféré selon l'invention est le groupement de formule NR_2 dans lequel R_2 représente un groupement T_1-R_5 dans lequel T_1 représente une chaîne alkylène (C_1-C_6) linéaire ou ramifiée et R_5 représente un groupement choisi parmi aryle, carboxy et alkylcarbonyloxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié.

D'une façon encore plus intéressante, le groupement Y préféré selon l'invention est le groupement de formule NR_2 dans lequel R_2 représente un groupement $\text{T}_1\text{--R}_5$ dans lequel T_1 représente un groupement méthylène $\text{--CH}_2\text{--}$ et R_5 représente un groupement aryle.

Les composés préférés de l'invention sont le :

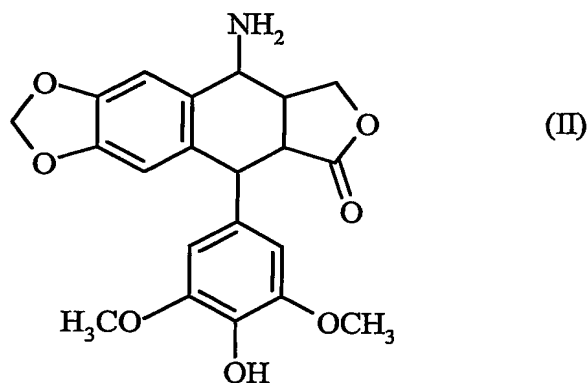
- 5 ♦ 3- $\{[(5S,5aS,8aR,9R)\text{-}9\text{-(4-hydroxy-3,5-diméthoxyphényl)-8-oxo-5,5a,6,8,8a,9-hexahydrofuro[3',4':6,7]naphtho[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-yl]amino}\}$ -1-méthyl-1*H*-pyrrole-2,5-dione ;
- ♦ 3- $\{[(5S,5aS,8aR,9R)\text{-}9\text{-(4-hydroxy-3,5-diméthoxyphényl)-8-oxo-5,5a,6,8,8a,9-hexahydrofuro[3',4':6,7]naphtho[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-yl]amino}\}$ -1-benzyl-1*H*-pyrrole-2,5-dione ;
- 10 ♦ 3- $\{[(5S,5aS,8aR,9R)\text{-}9\text{-(4-hydroxy-3,5-diméthoxyphényl)-8-oxo-5,5a,6,8,8a,9-hexahydrofuro[3',4':6,7]naphtho[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-yl]amino}\}$ -1-(4-fluorobenzyl)-1*H*-pyrrole-2,5-dione ;
- ♦ 3- $\{[(5S,5aS,8aR,9R)\text{-}9\text{-(4-hydroxy-3,5-diméthoxyphényl)-8-oxo-5,5a,6,8,8a,9-hexahydrofuro[3',4':6,7]naphtho[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-yl]amino}\}$ -1-[4-(trifluorométhyl)benzyl]-1*H*-pyrrole-2,5-dione ;
- 15 ♦ *N*-{4-[(3- $\{[(5S,5aS,5aS,8aR,9R)\text{-}9\text{-(4-hydroxy-3,5-diméthoxyphényl)-8-oxo-5,5a,6,8,8a,9-hexahydrofuro[3',4':6,7]naphtho[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-yl]amino}\}$ -2,5-dioxo-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-1-yl)méthyl]phényl}acétamide.
- 20 ♦ Acide 6-(3- $\{[(5S,5aS,8aR,9R)\text{-}9\text{-(4-hydroxy-3,5-diméthoxyphényl)-8-oxo-5,5a,6,8,8a,9-hexahydrofuro[3',4':6,7]naphtho[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-yl]amino}\}$ -2,5-dioxo-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-1-yl)hexanoïque
- ♦ 3- $\{[(5S,5aS,8aR,9R)\text{-}9\text{-(4-hydroxy-3,5-diméthoxyphényl)-8-oxo-5,5a,6,8,8a,9-hexahydrofuro[3',4':6,7]naphtho[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-yl]amino}\}$ -1-butyl-1*H*-pyrrole-2,5-dione
- 25 ♦ 3- $\{[(5S,5aS,8aR,9R)\text{-}9\text{-(4-hydroxy-3,5-diméthoxyphényl)-8-oxo-5,5a,6,8,8a,9-hexahydrofuro[3',4':6,7]naphtho[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-yl]amino}\}$ -1-allyl-1*H*-pyrrole-2,5-dione
- ♦ Acétate de 2-(3- $\{[(5S,5aS,8aR,9R)\text{-}9\text{-(4-hydroxy-3,5-diméthoxyphényl)-8-oxo-5,5a,6,8,8a,9-hexahydrofuro[3',4':6,7]naphtho[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-yl]amino}\}$ -2,5-dioxo-2,5-dihydro-1*H*-pyrrole-1-yl)éthyle
- 30

- 7 -

- ♦ 3-[[[(5*S*,5*aS*,8*aR*,9*R*)-9-(4-hydroxy-3,5-diméthoxyphényl)-8-oxo-5,5*a*,6,8,8*a*,9-hexahydrofuro[3',4':6,7]naphtho[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-yl]amino}-1-(2,3-dihydroxypropyl)-1*H*-pyrrole-2,5-dione
- ♦ 3-[[[(5*S*,5*aS*,8*aR*,9*R*)-9-(4-hydroxy-3,5-diméthoxyphényl)-8-oxo-5,5*a*,6,8,8*a*,9-hexahydrofuro[3',4':6,7]naphtho[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-yl]amino}-1-[2-(diméthylamino)éthyl]-1*H*-pyrrole-2,5-dione

Les énantiomères, diastéréoisomères ainsi que les sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable des composés préférés de l'invention font partie intégrante de l'invention.

- 10 La présente invention s'étend également au procédé de préparation des composés de formule (I), caractérisé en ce qu'on utilise comme produit de départ, un composé de formule (II) :



qui est soumis, en condition basique :

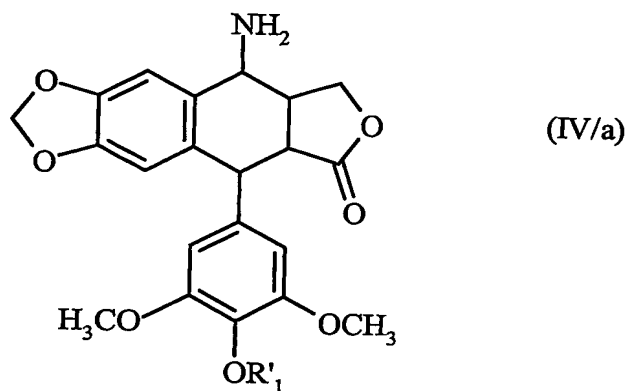
- 15 ➤ soit à l'action d'un composé de formule (III) :



dans laquelle R'₁ représente un groupement choisi parmi alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, hétéroaryle, hétéroarylalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, alkylcarbonyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, arylcarbonyle, arylalkylcarbonyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, alkoxy carbonyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, aryloxy carbonyle, arylalkoxy carbonyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, hétérocycloalkoxy carbonyle, alkylsulfonyl (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, arylsulfonyl, arylalkylsulfonyl (C₁-C₆)

linéaire ou ramifié, phosphonique, ou $\text{Si}(\text{R}_a)_2\text{R}_b$ dans laquelle R_a , R_b , identiques ou différents, représentent chacun un groupement choisi parmi alkyle ($\text{C}_1\text{-C}_6$) linéaire ou ramifié ou aryle,

et X représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène ou un groupe partant usuel de la chimie organique, pour conduire aux composés de formule (IV/a) :

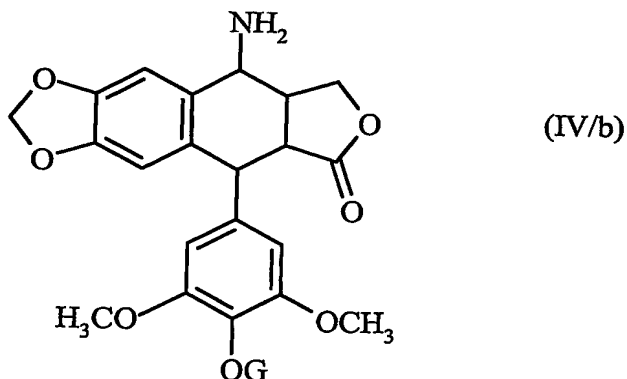


dans laquelle R'_1 est tel que défini précédemment,

➤ soit à l'action d'un composé de formule (V) :



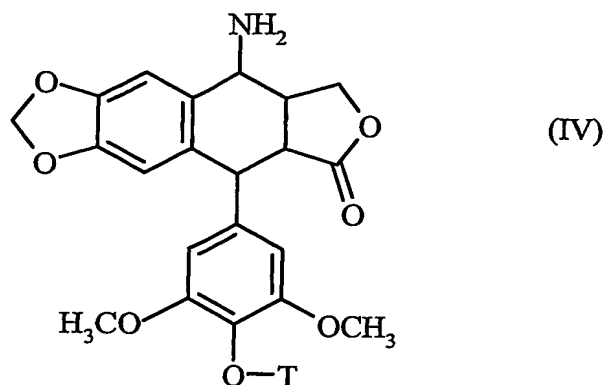
dans laquelle G représente un groupement protecteur classique des fonctions hydroxy et L un groupe partant usuel de la chimie organique, pour conduire aux composés de formule (IV/b) :



dans laquelle G est tel que défini précédemment,

l'ensemble des composés de formule (IV/a) et (IV/b) formant les composés de formule (IV) :

- 9 -



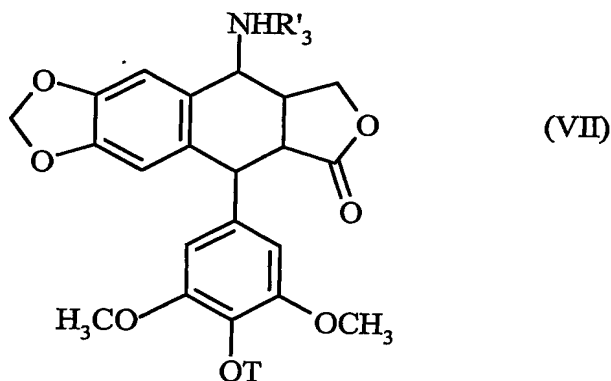
dans laquelle T représente un groupement R'_1 ou G tels que définis précédemment,

composé de formule (IV), qui est soumis, en condition basique, à l'action d'un composé de formule (VI) :



dans laquelle R'_3 représente un groupement choisi parmi alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, cycloalkyle, cycloalkylalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, aryle ou arylalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié,

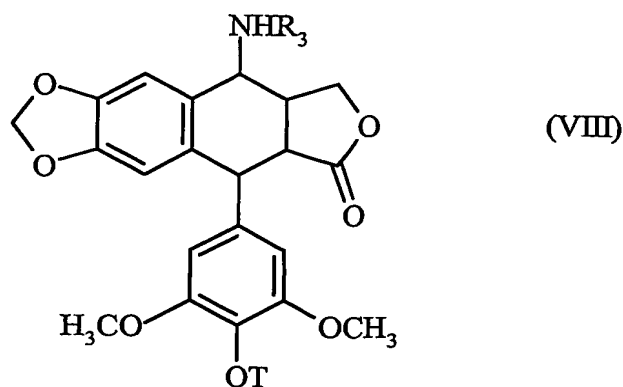
et X' représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène ou un groupe partant usuel de la chimie organique, pour conduire aux composés de formule (VII) :



dans laquelle R'_3 et T sont tels que définis précédemment,

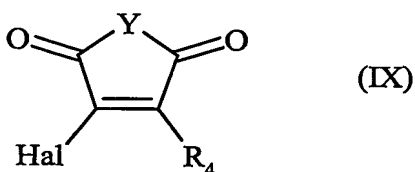
l'ensemble des composés de formules (IV) et (VII) formant les composés de formule (VIII) :

- 10 -



dans laquelle R₃ et T sont tels que définis dans la formule (I),

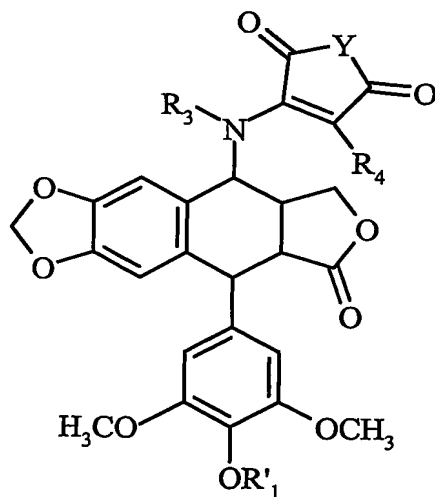
composé de formule (VIII) que l'on traite en milieu basique par un composé de formule (IX) :



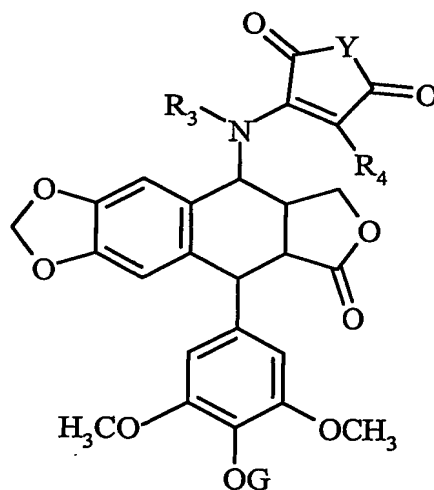
5

dans laquelle Y et R₄ sont tels que définis dans la formule (I),

et Hal représente un atome d'halogène, pour conduire aux composés de formules (I/a) et (I/b), cas particuliers des composés de formule (I), selon que T représente un groupement R'₁ ou G respectivement :



(I/a)



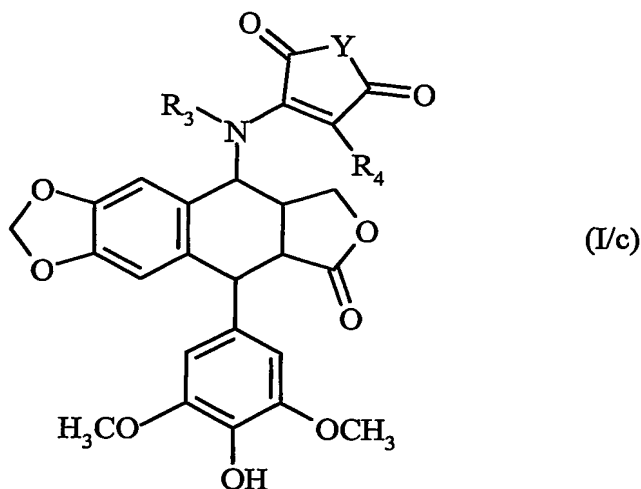
(I/b)

10

dans laquelle R'₁, R₃, R₄, Y et G sont tels que définis précédemment,

- 11 -

composé de formule (I/b) dont on déprotège la fonction hydroxy selon les méthodes classiques de la chimie organique, pour conduire aux composés de formule (I/c), cas particuliers des composés de formule (I) :



5 dans laquelle R_3 , R_4 et Y sont tels que définis précédemment,

les composés (I/a) à (I/c) formant l'ensemble des composés de l'invention, que l'on purifie, le cas échéant, selon une technique classique de purification, qui peuvent, si on le désire, être séparés en leurs différents isomères optiques selon une technique classique de séparation, et que l'on transforme, si on le souhaite, en leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

Les composés de formule (II), (III), (V), (VI) et (IX) sont soit des composés commerciaux, soit obtenus selon les méthodes classiques de synthèse organique.

Les composés de formule (I) présentent des propriétés antitumorales particulièrement intéressantes. Ils ont une excellente cytotoxicité *in vitro* sur des lignées cellulaires, issues de tumeurs murines et humaines, et sont actifs *in vivo*. Les propriétés caractéristiques de ces composés permettent leur utilisation en thérapeutique en tant qu'agents antitumoraux.

La présente invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques contenant comme principe actif au moins un composé de formule (I), ses isomères optiques, ou un de ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable, seul ou en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes, non toxiques,

- 12 -

pharmaceutiquement acceptables.

Parmi les compositions selon l'invention, il sera cité plus particulièrement celles qui conviennent pour l'administration orale, parentérale (intraveineuse, intramusculaire ou sous-cutanée), per- ou transcutanée, nasale, rectale, perlinguale, oculaire ou respiratoire, et
5 notamment les comprimés simples ou dragéifiés, les comprimés sublinguaux, les gélules, les capsules, les suppositoires, les crèmes, les pommades, les gels dermiques, les préparations injectables ou buvables, les aérosols, les gouttes oculaires ou nasales, etc...

La posologie utile varie selon l'âge et le poids du patient, la voie d'administration, la nature et la sévérité de l'affection, et la prise de traitements éventuels associés et s'échelonne de
10 0,5 mg à 500 mg en une ou plusieurs prises par jour.

Les exemples suivants illustrent l'invention mais ne la limitent en aucune façon. Les produits de départ utilisés sont des produits connus ou préparés selon des modes opératoires connus.

PREPARATION 1 :

15 **(5R,5aR,8aS,9S)-9-amino-5-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}-3,5-diméthoxyphényl)-5,8,8a,9-tétrahydrofuro[3',4':6,7]naphtho[2,3-*d*][1,3]dioxol-6(5a*H*)-one**

Une solution de 63,4 mmol de (5R,5aR,8aS,9S)-9-amino-5-(4-hydroxy-3,5-diméthoxyphényl)-5,8,8a,9-tétrahydrofuro[3',4':6,7]naphtho[2,3-*d*][1,3]dioxol-6(5a*H*)-one, 111,8 mmol de chlorure de *tert*-butyldiméthylsilyle et 510 mmol d'imidazole dans 1,6 l de
20 diméthylformamide anhydre est agitée pendant 20 heures à température ambiante. Le mélange réactionnel est ensuite lavé avec 2 l d'eau puis 1 l d'éther. La phase étherée est alors décantée et la phase aqueuse extraite avec de l'éther. Les phases organiques sont ensuite séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit attendu est obtenu par recristallisation dans un mélange benzène/heptane.

25 **Point de fusion : 236-238°C**

Spectrométrie de masse (IC/NH₃) : m/z = 514 [M+H]⁺, 531 [M+NH₄]⁺

PREPARATION 2 :**3-Bromo-1-méthyl-1*H*-pyrrole-2,5-dione**

Une solution de 15 mmol de 3-bromo-2,5-furanedione et de 15 mmol de méthylamine à 40 % dans l'eau, dans 300 ml d'acide acétique glacial est porté sous reflux pendant 16 heures. Après avoir laissé revenir le mélange réactionnel à température ambiante, 20 ml d'anhydride acétique sont ajoutés. Le milieu réactionnel est à nouveau porté au reflux sous agitation pendant 4 heures avant d'évaporer les solvants sous pression réduite. Le produit attendu est obtenu après purification par chromatographie sur gel de silice (heptane/acétate d'éthyle : 1/1) et recristallisation dans l'éthanol.

Point de fusion : 88-89°C

Spectrométrie de masse (IC/NH₃) : m/z = 207,209 [M+NH₄]⁺

PREPARATION 3 :**3-Bromo-1-benzyl-1*H*-pyrrole-2,5-dione**

A une solution de 87,3 mmol de benzylamine dans 345 ml d'acide acétique glacial sont ajoutées 87,3 mmol de 3-bromo-2,5-furanedione. L'ensemble est porté sous reflux pendant 16 heures sous atmosphère d'argon. Le mélange réactionnel est évaporé sous pression réduite après retour à température ambiante. Le résidu obtenu est repris avec 310 ml d'acide acétique auquel sont ajoutés 62,3 mmol d'acétate de sodium. L'ensemble est à nouveau porté sous reflux pendant 2 heures. Après retour à température ambiante, le mélange réactionnel est lavé avec 1 l d'eau et 500 ml d'éther. La phase aqueuse est ensuite extraite avec de l'éther. Les phases organiques sont lavées avec une solution saturée de chlorure de sodium (2 x 300 ml), de l'eau (2 x 500 ml), séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Une chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane) permet d'isoler le produit attendu.

Spectrométrie de masse (IC/NH₃) : m/z = 283,29 [M+NH₄]⁺

- 14 -

PREPARATION 4 :**3-Bromo-1-(4-fluorobenzyl)-1*H*-pyrrole-2,5-dione**

Ce produit est obtenu selon le procédé de la préparation 3 en utilisant la 4-fluorobenzylamine à la place de la benzylamine.

5 PREPARATION 5 :**3-Bromo-1-[(4-trifluorométhyl)benzyl]-1*H*-pyrrole-2,5-dione**

Ce produit est obtenu selon le procédé de la préparation 3 en utilisant la 4-trifluorométhylbenzylamine à la place de la benzylamine.

PREPARATION 6 :**10 3-Bromo-1-[(4-acétamido)benzyl]-1*H*-pyrrole-2,5-dione**

Ce produit est obtenu selon le procédé de la préparation 3 en utilisant la 4-acétamidobenzylamine à la place de la benzylamine.

PREPARATION 7 :**3-Bromo-1-[2-hydroxy-1-(hydroxyméthyl)éthyl]-1*H*-pyrrole-2,5-dione**

15 Ce produit est obtenu selon le procédé de la préparation 3 en utilisant le 2-amino-1,3-propanediol à la place de la benzylamine.

PREPARATION 8 :**Acide (3-bromo-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-1-yl)acétique**

20 Ce produit est obtenu selon le procédé de la préparation 3 en utilisant la glycine à la place de la benzylamine.

Point de fusion : 153-155°C

Spectrométrie de masse (IC/NH₃) : m/z = 251,25 [M+NH₄]⁺

PREPARATION 9 :**Acétate de (3-bromo-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-1-yl)-méthyle**

Ce produit est obtenu selon le procédé de la préparation 3 en utilisant la glycine méthyl ester à la place de la benzylamine.

5 PREPARATION 10 :**Acide 6-(3-bromo-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-1-yl)hexanoïque**

Ce produit est obtenu selon le procédé de la préparation 3 en utilisant l'acide 6-aminohexanoïque à la place de la benzylamine.

Point de fusion : 98-100°C

10 Spectrométrie de masse (IC/NH₃) : m/z = 307,31 [M+NH₄]⁺

PREPARATION 11 :**3-Bromo-1-butyl-1*H*-pyrrole-2,5-dione**

Ce produit est obtenu selon le procédé de la préparation 3 en utilisant la butylamine à la place de la benzylamine.

15 Spectrométrie de masse (IC/NH₃) : m/z = 249,25 [M+NH₄]⁺

PREPARATION 12 :**(5*R*,5*aR*,8*aS*,9*S*)-9-Amino-5-(3,4,5-triméthoxyphényl)-5,8,8*a*,9-tétrahydrofuro [3',4':6,7]-naphtho[2,3-*d*][1,3]dioxol-6(5*aH*)-one**

Ce produit est obtenu selon le procédé de la préparation 1 en utilisant l'iodométhane à la place du chlorure de *tert*-butyldiméthylsilyle.

20

PREPARATION 13 :**3-Bromo-1,4-diméthyl-1*H*-pyrrole-2,5-dione**

Ce produit est obtenu selon le procédé de la préparation 2 en utilisant le 3-bromo-4-

- 16 -

méthyl-2,5-furanedione à la place du 3-bromo-2,5-furanedione.

PREPARATION 14 :

(5*R*,5*aR*,8*aS*,9*S*)-5-(4-{[*tert*-Butyl(diméthyl)silyl]oxy}-3,5-diméthoxyphényl)-9-(méthylamino)-5,8,8*a*,9-tetrahydrofuro[3',4':6,7]naphtho[2,3-*d*][1,3]dioxol-6(5*aH*)-
5 one

Ce produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 1 en utilisant l'iodométhane à la place du composé de la préparation 2.

PREPARATION 15 :

3-Bromo-1-(2-hydroxyéthyl)-1*H*-pyrrole-2,5-dione

10 Ce produit est obtenu selon le procédé de la préparation 3 en utilisant l'éthanolamine à la place de la benzylamine.

PREPARATION 16 :

3-Bromo-1-(2-méthoxyéthyl)-1*H*-pyrrole-2,5-dione

15 Ce produit est obtenu selon le procédé de la préparation 3 en utilisant la 2-méthoxyéthylamine à la place de la benzylamine.

PREPARATION 17 :

1-Allyl-3-bromo-1*H*-pyrrole-2,5-dione

Ce produit est obtenu selon le procédé de la préparation 3 en utilisant l'allylamine à la place de la benzylamine.

20 **PREPARATION 18 :**

3-Bromo-1-[2-(1-pipéridinyl)éthyl]-1*H*-pyrrole-2,5-dione

Ce produit est obtenu selon le procédé de la préparation 3 en utilisant la 2-(1-

- 17 -

pipéridinyl)éthylamine à la place de la benzylamine.

PREPARATION 19 :**3-Bromo-1-[2-(4-morpholinyl)éthyl]-1*H*-pyrrole-2,5-dione**

5 Ce produit est obtenu selon le procédé de la préparation 3 en utilisant la 2-(4-morpholinyl)éthylamine à la place de la benzylamine.

PREPARATION 20 :**4-Bromo-1,2-dihydro-3,6-pyridazinedione**

Ce produit est obtenu selon le procédé de la préparation 3 en utilisant l'hydrate d'hydrazine à la place de la benzylamine.

10 **Point de fusion : 274-276°C**

Spectrométrie de masse (IC/NH₃) : m/z = 208,21 [M+NH₄]⁺

PREPARATION 21 :**Acétate de 2-(3-bromo-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-1-yl) éthyle**

15 Ce produit est obtenu selon le procédé de la préparation 3 en utilisant l'acétate de 2-aminoéthyle à la place de la benzylamine.

PREPARATION 22 :**Acide 7-(3-bromo-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-1-yl) heptanoïque**

Ce produit est obtenu selon le procédé de la préparation 3 en utilisant l'acide 7-aminohexanoïque à la place de la benzylamine.

20 **PREPARATION 23 :**

3-Bromo-1-(2,3-dihydroxypropyl)-1*H*-pyrrole-2,5-dione

Ce produit est obtenu selon le procédé de la préparation 3 en utilisant le 3-amino-1,2-

- 18 -

propanediol à la place de la benzylamine.

PREPARATION 24 :**3-Bromo-1-[2-(4-méthyl-1-pipérazinyl)éthyl]-1*H*-pyrrole-2,5-dione**

5 Ce produit est obtenu selon le procédé de la préparation 3 en utilisant la 2-(4-méthyl-1-pipérazinyl)éthylamine à la place de la benzylamine.

PREPARATION 25 :**3-Bromo-1-[2-(diméthylamino)éthyl]-1*H*-pyrrole-2,5-dione**

10 Ce produit est obtenu selon le procédé de la préparation 3 en utilisant la N-(2-aminoéthyl)-N,N-diméthylamine à la place de la benzylamine.

PREPARATION 26 :**3-Bromo-1-[2-(butylamino)éthyl]-1*H*-pyrrole-2,5-dione**

Ce produit est obtenu selon le procédé de la préparation 3 en utilisant la N-(2-aminoéthyl)-N-butylamine à la place de la benzylamine.

PREPARATION 27 :**3-Bromo-1-[2-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}éthyl]-1*H*-pyrrole-2,5-dione**

Ce produit est obtenu selon le procédé de la préparation 3 en utilisant la N-(2-aminoéthyl)-N-[2-(diméthylamino)éthyl]amine à la place de la benzylamine.

EXEMPLE 1 :

20 **3-{[(5*S*,5*aS*,8*aR*,9*R*)-9-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}-3,5-diméthoxyphényl)-8-oxo-5,5*a*,6,8,8*a*,9-hexahydrofuro[3',4':6,7]naphtho[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-yl]amino}-1-méthyl-1*H*-pyrrole-2,5-dione**

A une solution de 4 mmol du composé de la préparation 2 et de 3,6 mmol du composé de

- 19 -

la préparation 1 dans 50 ml de diméthylformamide anhydre sous atmosphère inerte, sont ajoutées 4,4 mmol de triéthylamine. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 24 heures. Le solvant est évaporé sous pression réduite et le résidu est repris dans un mélange d'eau (120 ml) et de dichlorométhane (200 ml). La phase aqueuse est extraite avec du dichlorométhane (3 x 40 ml). Les phases organiques sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et évaporées sous pression réduite. Une chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane/acétone : 95/5) permet d'isoler le produit attendu.

Spectrométrie de masse (IC/NH₃) : m/z = 640 [M+NH₄]⁺

EXEMPLE 2 :

3-([(5S,5aS,8aR,9R)-9-(4-hydroxy-3,5-diméthoxyphényl)-8-oxo-5,5a,6,8,8a,9-hexahydrofuro[3',4':6,7]naphtho[2,3-d][1,3]dioxol-5-yl]amino)-1-méthyl-1H-pyrrole-2,5-dione

A une solution de 1,34 mmol du composé de l'exemple 1 dissous dans 125 ml de méthanol, sont ajoutées 8 g de résine Dowex (50 x 2 - 200) préalablement rincée avec de l'eau puis du méthanol. Le mélange réactionnel est agité pendant 18 heures, puis filtré et rincé à l'acétone. Les solvants sont évaporés sous pression réduite. Le produit attendu est obtenu après purification par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane/acétone : 9/1) et recristallisation dans un mélange benzène/heptane.

Point de fusion : 238-241°C

Spectrométrie de masse (IC/NH₃) : m/z = 526 [M+NH₄]⁺

EXEMPLE 3 :

3-([(5S,5aS,8aR,9R)-9-(4-([*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy)-3,5-diméthoxyphényl)-8-oxo-5,5a,6,8,8a,9-hexahydrofuro[3',4':6,7]naphtho[2,3-d][1,3]dioxol-5-yl]amino)-1-benzyl-1H-pyrrole-2,5-dione

Ce produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 1 en utilisant le composé de la préparation 3 à la place du composé de la préparation 2.

Spectrométrie de masse (IC/NH₃) : m/z = 715 [M+NH₄]⁺

EXEMPLE 4 :

3-**{[(5*S*,5*aS*,8*aR*,9*R*)-9-(4-hydroxy-3,5-diméthoxyphényl)-8-oxo-5,5*a*,6,8,8*a*,9-hexahydrofuro[3',4':6,7]naphtho[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-yl]amino}-1-benzyl-1*H*-pyrrole-2,5-dione**

5 Ce produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 2 en utilisant le composé de l'exemple 3.

Point de fusion : 220-223°C

Spectrométrie de masse (IC/NH₃) : m/z = 602 [M+NH₄]⁺

EXEMPLE 5 :

10 3-**{[(5*S*,5*aS*,8*aR*,9*R*)-9-(4-{*tert*-Butyl(diméthyl)silyl]-oxy}-3,5-diméthoxyphényl)-8-oxo-5,5*a*,6,8,8*a*,9-hexahydrofuro[3',4':6,7]naphtho[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-yl]amino}-1-(4-fluorobenzyl)-1*H*-pyrrole-2,5-dione**

Ce produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 1 en utilisant le composé de la préparation 4 à la place du composé de la préparation 2.

15 **Point de fusion : 182-184°C**

Spectrométrie de masse (IC/NH₃) : m/z = 734 [M+NH₄]⁺

EXEMPLE 6 :

20 3-**{[(5*S*,5*aS*,8*aR*,9*R*)-9-(4-Hydroxy-3,5-diméthoxyphényl)-8-oxo-5,5*a*,6,8,8*a*,9-hexahydrofuro[3',4':6,7]naphtho[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-yl]-amino}-1-(4-fluorobenzyl)-1*H*-pyrrole-2,5-dione**

Ce produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 2 en utilisant le composé de l'exemple 5.

Point de fusion : 214-216°C

Spectrométrie de masse (IC/NH₃) : m/z = 620 [M+NH₄]⁺

EXEMPLE 7 :

3-{[(5*S*,5*aS*,8*aR*,9*R*)-9-(4-{*tert*-Butyl(diméthyl)silyl]oxy}-3,5-diméthoxyphényl)-8-oxo-5,5*a*,6,8,8*a*,9-hexahydrofuro[3',4':6,7]naphtho[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-yl]amino}-1-[4-(trifluorométhyl)benzyl]-1*H*-pyrrole-2,5-dione

- 5 Ce produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 1 en utilisant le composé de la préparation 5 à la place du composé de la préparation 2.

Point de fusion : 180-182°C

Spectrométrie de masse (IC/NH₃) : $m/z = 784$ [M+NH₄]⁺

EXEMPLE 8 :

- 10 3-{[(5*S*,5*aS*,8*aR*,9*R*)-9-(4-Hydroxy-3,5-diméthoxyphényl)-8-oxo-5,5*a*,6,8,8*a*,9-hexahydrofuro[3',4':6,7]naphtho[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-yl]-amino}-1-[4-(trifluorométhyl)benzyl]-1*H*-pyrrole-2,5-dione

Ce produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 2 en utilisant le composé de l'exemple 7.

- 15 **Point de fusion** : 184-186°C

Spectrométrie de masse (IC/NH₃) : $m/z = 670$ [M+NH₄]⁺

EXEMPLE 9 :

- 20 *N*-{4-[(3-{[(5*S*,5*aS*,8*aR*,9*R*)-9-(4-{*tert*-Butyl(diméthyl)silyl]oxy}-3,5-diméthoxyphényl)-8-oxo-5,5*a*,6,8,8*a*,9-hexahydrofuro-[3',4':6,7]naphtho[2,3-*d*][1,3]-dioxol-5-yl]amino}-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-1-yl)méthyl]phényl}-acétamide

Ce produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 1 en utilisant le composé de la préparation 6 à la place du composé de la préparation 2.

Point de fusion : 177-179°C

Spectrométrie de masse (IC/NH₃) : $m/z = 773$ [M+NH₄]⁺

EXEMPLE 10 :

N-{4-[(3-{[(5*S*,5*aS*,8*aR*,9*R*)-9-(4-hydroxy-3,5-diméthoxyphényl)-8-oxo-5,5*a*,6,8,8*a*,9-hexahydrofuro[3',4':6,7]naphtho[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-yl]-amino}-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-1-yl)méthyl]phényl}-acétamide

5 Ce produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 2 en utilisant le composé de l'exemple 9.

Point de fusion : 200-204°C (décomposition)

Spectrométrie de masse (IC/NH₃) : $m/z = 659$ [M+NH₄]⁺

EXEMPLE 11 :

10 3-{[(5*S*,5*aS*,8*aR*,9*R*)-9-(4-{*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}-3,5-diméthoxyphényl)-8-oxo-5,5*a*,6,8,8*a*,9-hexahydrofuro[3',4':6,7]naphtho[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-yl]amino}-1-[2-hydroxy-1-(hydroxyméthyl)éthyl]-1*H*-pyrrole-2,5-dione

Ce produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 1 en utilisant le composé de la préparation 7 à la place du composé de la préparation 2.

EXEMPLE 12 :

15 3-{[(5*S*,5*aS*,8*aR*,9*R*)-9-(4-hydroxy-3,5-diméthoxyphényl)-8-oxo-5,5*a*,6,8,8*a*,9-hexahydrofuro[3',4':6,7]naphtho[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-yl]amino}-1-[2-hydroxy-1-(hydroxyméthyl)éthyl]-1*H*-pyrrole-2,5-dione

Ce produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 2 en utilisant le composé de l'exemple 11.

20 **EXEMPLE 13 :**

Acide (3-{[(5*S*,5*aS*,8*aR*,9*R*)-9-(4-{*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}-3,5-diméthoxyphényl)-8-oxo-5,5*a*,6,8,8*a*,9-hexahydrofuro[3',4':6,7]naphtho[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-yl]amino}-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-1-yl)acétique

25 Ce produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 1 en utilisant le composé de la préparation 8 à la place du composé de la préparation 2.

EXEMPLE 14 :

Acide (3-{[(5*S*,5*aS*,8*aR*,9*R*)-9-(4-hydroxy-3,5-diméthoxyphényl)-8-oxo-5,5*a*,6,8,8*a*,9-hexahydrofuro[3',4':6,7]naphtho[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-yl]amino}-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-1-yl)acétique

- 5 Ce produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 2 en utilisant le composé de l'exemple 13.

EXEMPLE 15 :

Acétate de (3-{[(5*S*,5*aS*,8*aR*,9*R*)-9-(4-{*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}-3,5-diméthoxyphényl)-8-oxo-5,5*a*,6,8,8*a*,9-hexahydrofuro[3',4':6,7]naphtho[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-yl]amino}-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-1-yl) méthyle

10

Ce produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 1 en utilisant le composé de la préparation 9 à la place du composé de la préparation 2.

EXEMPLE 16 :

Acétate de (3-{[(5*S*,5*aS*,8*aR*,9*R*)-9-(4-hydroxy-3,5-diméthoxyphényl)-8-oxo-5,5*a*,6,8,8*a*,9-hexahydrofuro[3',4':6,7]naphtho[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-yl]amino}-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-1-yl) méthyle

15

Ce produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 2 en utilisant le composé de l'exemple 15.

EXEMPLE 17 :

Acide 6-(3-{[(5*S*,5*aS*,8*aR*,9*R*)-9-(4-{*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}-3,5-diméthoxyphényl)-8-oxo-5,5*a*,6,8,8*a*,9-hexahydrofuro[3',4':6,7]naphtho[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-yl]amino}-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-1-yl)hexanoïque

20

Ce produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 1 en utilisant le composé de la préparation 10 à la place du composé de la préparation 2.

EXEMPLE 18 :

Acide 6-(3-{{[(5*S*,5*aS*,8*aR*,9*R*)-9-(4-hydroxy-3,5-diméthoxyphényl)-8-oxo-5,5*a*,6,8,8*a*,9-hexahydrofuro[3',4':6,7]naphtho[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-yl]amino}-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-1-yl)hexanoïque

- 5 Ce produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 2 en utilisant le composé de l'exemple 17.

Point de fusion : 150-152°C

Spectrométrie de masse (IC/NH₃) : m/z = 626 [M+NH₄]⁺

EXEMPLE 19 :

- 10 3-{{[(5*S*,5*aS*,8*aR*,9*R*)-9-(4-{{*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}-3,5-diméthoxyphényl)-8-oxo-5,5*a*,6,8,8*a*,9-hexahydrofuro[3',4':6,7]naphtho[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-yl]amino}-1-butyl-1*H*-pyrrole-2,5-dione

Ce produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 1 en utilisant le composé de la préparation 11 à la place du composé de la préparation 2.

- 15 **EXEMPLE 20 :**

3-{{[(5*S*,5*aS*,8*aR*,9*R*)-9-(4-hydroxy-3,5-diméthoxyphényl)-8-oxo-5,5*a*,6,8,8*a*,9-hexahydrofuro[3',4':6,7]naphtho[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-yl]amino}-1-butyl-1*H*-pyrrole-2,5-dione

- 20 Ce produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 2 en utilisant le composé de l'exemple 19.

Spectrométrie de masse (IC/NH₃) : m/z = 568 [M+NH₄]⁺

EXEMPLE 21 :

3-[(5*S*,5*aS*,8*aR*,9*R*)-8-oxo-9-(3,4,5-triméthoxyphényl)-5,5*a*,6,8,8*a*,9-hexahydrofuro[3',4':6,7]naphtho[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-yl]amino}-1-méthyl-1*H*-pyrrole-2,5-dione

5 Ce produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 1 en utilisant le composé de la préparation 12 à la place du composé de la préparation 1.

EXEMPLE 22 :

3-[(5*S*,5*aS*,8*aR*,9*R*)-9-(4-{*tert*-butyl(diméthyl)silyl}oxy)-3,5-diméthoxyphényl)-8-oxo-5,5*a*,6,8,8*a*,9-hexahydrofuro[3',4':6,7]naphtho[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-yl]amino}-1,4-diméthyl-1*H*-pyrrole-2,5-dione

10 Ce produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 1 en utilisant le composé de la préparation 13 à la place du composé de la préparation 2.

EXEMPLE 23 :

3-[(5*S*,5*aS*,8*aR*,9*R*)-9-(4-hydroxy-3,5-diméthoxyphényl)-8-oxo-5,5*a*,6,8,8*a*,9-hexahydrofuro[3',4':6,7]naphtho[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-yl]amino}-1,4-diméthyl-1*H*-pyrrole-2,5-dione

15 Ce produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 2 en utilisant le composé de l'exemple 22.

Point de fusion : 172-176°C

Spectrométrie de masse (IC/NH₃) : m/z = 540 [M+NH₄]⁺

EXEMPLE 24 :

3-[(5*S*,5*aS*,8*aR*,9*R*)-9-(4-{*tert*-butyl(diméthyl)silyl}oxy)-3,5-diméthoxyphényl)-8-oxo-5,5*a*,6,8,8*a*,9-hexahydrofuro[3',4':6,7]naphtho[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-yl](méthyl)amino}-1-méthyl-1*H*-pyrrole-2,5-dione

20 Ce produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 1 en utilisant le composé de la préparation 14 à la place du composé de la préparation 1.

EXEMPLE 25 :

3-[[*(5S,5aS,8aR,9R)*-9-(4-hydroxy-3,5-diméthoxyphényl)-8-oxo-5,5a,6,8,8a,9-hexahydrofuro[3',4':6,7]naphtho[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-yl](méthyl)amino]-1-méthyl-1*H*-pyrrole-2,5-dione

- 5 Ce produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 2 en utilisant le composé de l'exemple 24.

EXEMPLE 26 :

3-[[*(5S,5aS,8aR,9R)*-9-(4-{*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}-3,5-diméthoxyphényl)-8-oxo-5,5a,6,8,8a,9-hexahydrofuro[3',4':6,7]naphtho[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-yl]amino]-1-(2-hydroxyéthyl)-1*H*-pyrrole-2,5-dione

10

Ce produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 1 en utilisant le composé de la préparation 15 à la place du composé de la préparation 2.

EXEMPLE 27 :

3-[[*(5S,5aS,8aR,9R)*-9-(4-hydroxy-3,5-diméthoxyphényl)-8-oxo-5,5a,6,8,8a,9-hexahydrofuro[3',4':6,7]naphtho[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-yl]amino]-1-(2-hydroxyéthyl)-1*H*-pyrrole-2,5-dione

15

Ce produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 2 en utilisant le composé de l'exemple 26.

EXEMPLE 28 :

3-[[*(5S,5aS,8aR,9R)*-9-(4-{*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}-3,5-diméthoxyphényl)-8-oxo-5,5a,6,8,8a,9-hexahydrofuro[3',4':6,7]naphtho[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-yl]amino]-1-(2-méthoxyéthyl)-1*H*-pyrrole-2,5-dione

20

Ce produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 1 en utilisant le composé de la préparation 16 à la place du composé de la préparation 2.

EXEMPLE 29 :

3-{[(5*S*,5*aS*,8*aR*,9*R*)-9-(4-hydroxy-3,5-diméthoxyphényl)-8-oxo-5,5*a*,6,8,8*a*,9-hexahydrofuro[3',4':6,7]naphtho[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-yl]amino}-1-(2-méthoxyéthyl)-1*H*-pyrrole-2,5-dione

- 5 Ce produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 2 en utilisant le composé de l'exemple 28.

EXEMPLE 30 :

3-{[(5*S*,5*aS*,8*aR*,9*R*)-9-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}-3,5-diméthoxyphényl)-8-oxo-5,5*a*,6,8,8*a*,9-hexahydrofuro[3',4':6,7]naphtho[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-yl]amino}-1-allyl-1*H*-pyrrole-2,5-dione

10

Ce produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 1 en utilisant le composé de la préparation 17 à la place du composé de la préparation 2.

EXEMPLE 31 :

3-{[(5*S*,5*aS*,8*aR*,9*R*)-9-(4-hydroxy-3,5-diméthoxyphényl)-8-oxo-5,5*a*,6,8,8*a*,9-hexahydrofuro[3',4':6,7]naphtho[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-yl]amino}-1-allyl-1*H*-pyrrole-2,5-dione

15

Ce produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 2 en utilisant le composé de l'exemple 30.

Point de fusion : 180-183°C

20 **Spectrométrie de masse** (IC/NH₃) : $m/z = 552$ [M+NH₄]⁺

EXEMPLE 32 :

3-{[(5*S*,5*aS*,8*aR*,9*R*)-9-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}-3,5-diméthoxyphényl)-8-oxo-5,5*a*,6,8,8*a*,9-hexahydrofuro[3',4':6,7]naphtho[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-yl]amino}-1-[2-(1-pipéridinyl)éthyl]-1*H*-pyrrole-2,5-dione

- 25 Ce produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 1 en utilisant le composé de la

préparation 18 à la place du composé de la préparation 2.

EXEMPLE 33 :

3- $\{[(5S,5aS,8aR,9R)$ -9-(4-hydroxy-3,5-diméthoxyphényl)-8-oxo-5,5a,6,8,8a,9-hexahydrofuro[3',4':6,7]naphtho[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-yl]amino}-1-[2-(1-pipéridinyl)éthyl]-1*H*-pyrrole-2,5-dione

Ce produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 2 en utilisant le composé de l'exemple 32.

EXEMPLE 34 :

3- $\{[(5S,5aS,8aR,9R)$ -9-(4-{*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}-3,5-diméthoxyphényl)-8-oxo-5,5a,6,8,8a,9-hexahydrofuro[3',4':6,7]naphtho[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-yl]amino}-1-[2-(4-morpholinyl)éthyl]-1*H*-pyrrole-2,5-dione

Ce produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 1 en utilisant le composé de la préparation 19 à la place du composé de la préparation 2.

EXEMPLE 35 :

3- $\{[(5S,5aS,8aR,9R)$ -9-(4-hydroxy-3,5-diméthoxyphényl)-8-oxo-5,5a,6,8,8a,9-hexahydrofuro[3',4':6,7]naphtho[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-yl]amino}-1-[2-(4-morpholinyl)éthyl]-1*H*-pyrrole-2,5-dione

Ce produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 2 en utilisant le composé de l'exemple 34.

EXEMPLE 36 :

4- $\{[(5S,5aS,8aR,9R)$ -9-(4-{*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}-3,5-diméthoxyphényl)-8-oxo-5,5a,6,8,8a,9-hexahydrofuro[3',4':6,7]naphtho[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-yl]amino}-1,2-dihydro-3,6-pyridazinedione

Ce produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 1 en utilisant le composé de la

préparation 20 à la place du composé de la préparation 2.

EXEMPLE 37 :

4- $\{[(5S,5aS,8aR,9R)$ -9-(4-hydroxy-3,5-diméthoxyphényl)-8-oxo-5,5a,6,8,8a,9-hexahydrofuro[3',4':6,7]naphtho[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-yl]amino}-1,2-dihydro-3,6-pyridazinedione

Ce produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 2 en utilisant le composé de l'exemple 36.

EXEMPLE 38 :

Acétate de 2-(3- $\{[(5S,5aS,8aR,9R)$ -9-(4- $\{tert$ -butyl(diméthyl)silyl]oxy}-3,5-diméthoxyphényl)-8-oxo-5,5a,6,8,8a,9-hexahydrofuro[3',4':6,7]naphtho[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-yl]amino}-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1*H*-pyrrole-1-yl)éthyle

Ce produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 1 en utilisant le composé de la préparation 21 à la place du composé de la préparation 2.

EXEMPLE 39 :

Acétate de 2-(3- $\{[(5S,5aS,8aR,9R)$ -9-(4-hydroxy-3,5-diméthoxyphényl)-8-oxo-5,5a,6,8,8a,9-hexahydrofuro[3',4':6,7]naphtho[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-yl]amino}-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1*H*-pyrrole-1-yl)éthyle

Ce produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 2 en utilisant le composé de l'exemple 38.

Spectrométrie de masse (IC/NH₃) : $m/z = 598$ $[M+NH_4]^+$

EXEMPLE 40 :

Acide 7-(3- $\{[(5S,5aS,8aR,9R)$ -9-(4- $\{tert$ -butyl(diméthyl)silyl]oxy}-3,5-diméthoxyphényl)-8-oxo-5,5a,6,8,8a,9-hexahydrofuro[3',4':6,7]naphtho[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-yl]amino}-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1*H*-pyrrole-1-yl)heptanoïque

- 30 -

Ce produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 1 en utilisant le composé de la préparation 22 à la place du composé de la préparation 2.

EXEMPLE 41 :

Acide 7-(3-{{(5*S*,5*aS*,8*aR*,9*R*)-9-(4hydroxy-3,5-diméthoxyphényl)-8-oxo-5,5*a*,6,8,8*a*,9-hexahydrofuro[3',4':6,7]naphtho[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-yl]amino}-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1*H*-pyrrole-1-yl)heptanoïque

Ce produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 2 en utilisant le composé de l'exemple 40.

EXEMPLE 42 :

3-{{(5*S*,5*aS*,8*aR*,9*R*)-9-(4-{{*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}-3,5-diméthoxyphényl)-8-oxo-5,5*a*,6,8,8*a*,9-hexahydrofuro[3',4':6,7]naphtho[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-yl]amino}-1-(2,3-dihydroxypropyl)-1*H*-pyrrole-2,5-dione

Ce produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 1 en utilisant le composé de la préparation 23 à la place du composé de la préparation 2.

EXEMPLE 43 :

3-{{(5*S*,5*aS*,8*aR*,9*R*)-9-(4-hydroxy-3,5-diméthoxyphényl)-8-oxo-5,5*a*,6,8,8*a*,9-hexahydrofuro[3',4':6,7]naphtho[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-yl]amino}-1-(2,3-dihydroxypropyl)-1*H*-pyrrole-2,5-dione

Ce produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 2 en utilisant le composé de l'exemple 42.

EXEMPLE 44 :

3-{{(5*S*,5*aS*,8*aR*,9*R*)-9-(4-{{*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}-3,5-diméthoxyphényl)-8-oxo-5,5*a*,6,8,8*a*,9-hexahydrofuro[3',4':6,7]naphtho[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-yl]amino}-1-[2-(4-méthyl-1-pipérazinyl)éthyl]-1*H*-pyrrole-2,5-dione

Ce produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 1 en utilisant le composé de la

préparation 24 à la place du composé de la préparation 2.

EXEMPLE 45 :

3-{[(5*S*,5*aS*,8*aR*,9*R*)-9-(4-hydroxy-3,5-diméthoxyphényl)-8-oxo-5,5*a*,6,8,8*a*,9-hexahydrofuro[3',4':6,7]naphtho[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-yl]amino}-1-[2-(4-méthyl-1-pipérazinyl)éthyl]-1*H*-pyrrole-2,5-dione

Ce produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 2 en utilisant le composé de l'exemple 44.

EXEMPLE 46 :

3-{[(5*S*,5*aS*,8*aR*,9*R*)-9-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}-3,5-diméthoxyphényl)-8-oxo-5,5*a*,6,8,8*a*,9-hexahydrofuro[3',4':6,7]naphtho[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-yl]amino}-1-[2-(diméthylamino)éthyl]-1*H*-pyrrole-2,5-dione

Ce produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 1 en utilisant le composé de la préparation 25 à la place du composé de la préparation 2.

EXEMPLE 47 :

3-{[(5*S*,5*aS*,8*aR*,9*R*)-9-(4-hydroxy-3,5-diméthoxyphényl)-8-oxo-5,5*a*,6,8,8*a*,9-hexahydrofuro[3',4':6,7]naphtho[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-yl]amino}-1-[2-(diméthylamino)éthyl]-1*H*-pyrrole-2,5-dione

Ce produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 2 en utilisant le composé de l'exemple 46.

EXEMPLE 48 :

3-{[(5*S*,5*aS*,8*aR*,9*R*)-9-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}-3,5-diméthoxyphényl)-8-oxo-5,5*a*,6,8,8*a*,9-hexahydrofuro[3',4':6,7]naphtho[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-yl]amino}-1-[2-(butylamino)éthyl]-1*H*-pyrrole-2,5-dione

Ce produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 1 en utilisant le composé de la

préparation 26 à la place du composé de la préparation 2.

EXEMPLE 49 :

3-{[(5*S*,5*aS*,8*aR*,9*R*)-9-(4-hydroxy-3,5-diméthoxyphényl)-8-oxo-5,5*a*,6,8,8*a*,9-hexahydrofuro[3',4':6,7]naphtho[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-yl]amino}-1-[2-(butylamino)éthyl]-1*H*-pyrrole-2,5-dione

Ce produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 2 en utilisant le composé de l'exemple 48.

EXEMPLE 50 :

3-{[(5*S*,5*aS*,8*aR*,9*R*)-9-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}-3,5-diméthoxyphényl)-8-oxo-5,5*a*,6,8,8*a*,9-hexahydrofuro[3',4':6,7]naphtho[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-yl]amino}-1-(2-{[2-diméthylamino]éthyl]amino}éthyl)-1*H*-pyrrole-2,5-dione

Ce produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 1 en utilisant le composé de la préparation 27 à la place du composé de la préparation 2.

EXEMPLE 51 :

3-{[(5*S*,5*aS*,8*aR*,9*R*)-9-(4-hydroxy-3,5-diméthoxyphényl)-8-oxo-5,5*a*,6,8,8*a*,9-hexahydrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-yl]amino}-1-(2-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}éthyl]-1*H*-pyrrole-2,5-dione

Ce produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 2 en utilisant le composé de l'exemple 50.

EXEMPLE 52 :

3-{[(5*S*,5*aS*,8*aR*,9*R*)-9-(4-{[*tert*-butyl(diméthyl)silyl]oxy}-3,5-diméthoxyphényl)-8-oxo-5,5*a*,6,8,8*a*,9-hexahydrofuro[3',4':6,7]naphtho[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-yl]amino}-1-[2-(4-méthyl-1-pipérazinyl)-2-oxoéthyl]-1*H*-pyrrole-2,5-dione

Ce produit est obtenu en faisant réagir la 1-méthylpipérazine avec le composé de l'exemple

13.

EXEMPLE 53 :

3- $\{[(5S,5aS,8aR,9R)$ -9-(4-hydroxy-3,5-diméthoxyphényl)-8-oxo-5,5a,6,8,8a,9-hexahydrofuro[3',4':6,7]naphtho[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-yl]amino}-1-[2-(4-méthyl-1-
5 pipérazinyl)-2-oxoéthyl]-1*H*-pyrrole-2,5-dione

Ce produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 2 en utilisant le composé de l'exemple 52.

ETUDE PHARMACOLOGIQUE DES COMPOSES DE L'INVENTION

EXEMPLE 54 : Activité in vitro

10 Six lignées cellulaires ont été utilisées :

- 1 leucémie murine : L1210
- 1 carcinome épidermoïde humain : KB-3-1
- 1 carcinome pulmonaire humain, non à petites cellules : A549
- 1 mélanome : A375
- 15 ➤ 1 neuroblastome : SK-N-MC
- 1 fibrosarcome : HT1080

Les cellules sont cultivées dans du milieu de culture RPMI 1640 complet contenant 10 % de sérum de veau fœtal, 2 mM de glutamine, 50 U/ml de pénicilline, 50 µg/ml de streptomycine et 10 mM d'Hepes, pH : 7,4. Les cellules sont réparties dans des
20 microplaques et exposées aux composés cytotoxiques pendant 4 temps de doublement, soit 48 heures. Le nombre de cellules viables est ensuite quantifié par un essai colorimétrique, le Microculture Tetrazolium Assay (J. Carmichael et al., Cancer Res. ; 47, 936-942, (1987)). Les résultats sont exprimés en IC₅₀, concentration en cytotoxique qui inhibe à 50 % la prolifération des cellules traitées.

Lors de ce test, les composés des exemples 2 et 4 présentent une IC₅₀ sur L1210 de 54 nM et 29 nM respectivement.

<i>Lignées cellulaires</i>	<i>IC50 (nM) Exemple 2</i>
<i>L1210</i>	<i>54</i>
<i>KB-3-1</i>	<i>66,6</i>
<i>A549</i>	<i>110</i>
<i>A375</i>	<i>44,2</i>
<i>SK-N-MC</i>	<i>106</i>
<i>HT1080</i>	<i>75,8</i>

EXEMPLE 55 : Action sur le cycle cellulaire

- 5 Les cellules L1210 sont incubées pendant 21 heures à 37°C en présence de différentes concentrations en produits testés. Les cellules sont ensuite fixées par de l'éthanol à 70 % (v/v), lavées deux fois dans du PBS et incubées 30 minutes à 20°C dans du PBS contenant 100 µg/ml de RNase et 50 µg/ml d'iodure de propidium. Les résultats sont exprimés en pourcentage des cellules accumulées en phase G2+M après 21 heures par rapport au témoin (témoin : 20 %). Les composés des exemples 2 et 4 induisent une accumulation à 70 % et 81 % respectivement des cellules en phase G2+M après 21 heures à une concentration de 250 nM.
- 10

EXEMPLE 56 : Activité in vivo

- 15 * *Activité antitumorale des composés sur la leucémie P388 et sur le carcinome pulmonaire humain A549 :*

La lignée P388 (leucémie murine) a été fournie par le National Cancer Institute (Frederick, USA). Les cellules tumorales (10⁶ cellules) ont été inoculées au jour 0 dans la cavité péritonéale de souris BDF1 femelles (Iffa-Credo, France) pesant de 18 à 20 g (groupes de 6

- 35 -

animaux). Les produits ont été administrés au jour 1 par voie intraveineuse.

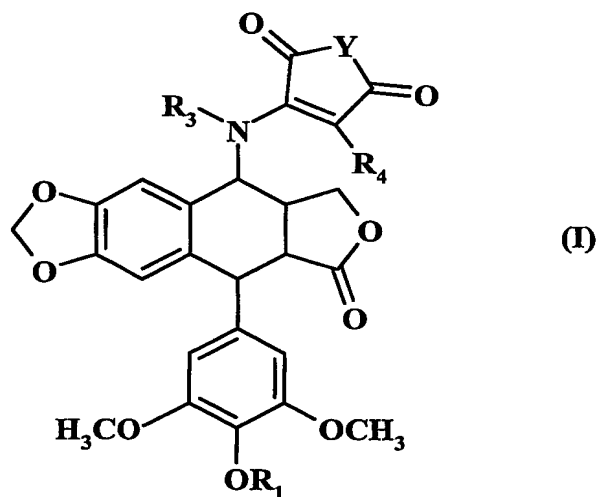
L'activité antitumorale est exprimée en % de T/C :

$$\% \text{ T/C} = \frac{\text{Temps de survie médian des animaux traités}}{\text{Temps de survie médian des animaux contrôles}} \times 100$$

5 A titre indicatif, le composé de l'exemple 2 est actif sur la leucémie P388 et sur le
carcinome pulmonaire humain A549 et il induit un T/C de > 575 % à 50 mg/kg, avec 50 %
des animaux survivants au jour 60 et un T/C de 225 % à 3,12 mg/kg pour P388 et A549
respectivement.

REVENDICATIONS

1- Composés de formule (I) :



dans laquelle :

5 R₁ représente un groupement choisi parmi hydrogène, alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, hétéroaryle, hétéroarylalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, alkylcarbonyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, arylcarbonyle, arylalkylcarbonyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, alkoxy carbonyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, aryloxy carbonyle, arylalkoxy carbonyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, 10 hétérocycloalkoxy carbonyle, alkylsulfonyl (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, arylsulfonyl, arylalkylsulfonyl (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, phosphonique, ou Si(R_a)₂R_b dans laquelle R_a, R_b, identiques ou différents, représentent chacun un groupement choisi parmi alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ou aryle,

Y représente un groupement choisi parmi HN-NH ou N-R₂ dans laquelle :

15 R₂ représente un groupement choisi parmi hydrogène, alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, aryle, hétéroaryle, cycloalkyle, hétérocycloalkyle, alkényle (C₂-C₆) linéaire ou ramifié, alkynyle (C₂-C₆) linéaire ou ramifié ou un groupement de formule -T₁-R₅ dans laquelle :

- ♦ T_1 représente un groupement choisi parmi une chaîne alkylène (C_1-C_6) linéaire ou ramifiée éventuellement substituée par un ou plusieurs groupements choisis parmi hydroxy ou alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, une chaîne alkénylène (C_2-C_6) linéaire ou ramifiée ou une chaîne alkynylène (C_2-C_6) linéaire ou ramifiée,
 - 5 ♦ R_5 représente un groupement choisi parmi hydroxy, alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, alkylcarbonyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, alkylcarbonyloxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, alkoxycarbonyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, carboxy, halogène, trihalogénométhyle, aryle, hétéroaryle, cycloalkyle, hétérocycloalkyle, NR_cR_d dans lequel R_c , R_d , identiques ou différents, représentent chacun un groupement choisi
10 parmi hydrogène, alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, aminoalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié dans lequel la partie amino est éventuellement substituée par un ou deux groupements identiques ou différents, alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, hydroxyalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, alkoxy (C_1-C_6) alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié
15 ou $C(O)NR'_cR'_d$ dans lequel R'_c , R'_d , identiques ou différents, représentent chacun un groupement choisi parmi hydrogène, alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, aminoalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié dans lequel la partie amino est éventuellement substituée par un ou deux groupements identiques ou différents, alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, hydroxyalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, alkoxy (C_1-C_6) alkyle (C_1-C_6)
20 linéaire ou ramifié ou R'_c et R'_d forment ensemble avec l'atome d'azote qui les porte, un hétérocycloalkyle,
 - R_3 représente un groupement choisi parmi hydrogène, alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, cycloalkyle, cycloalkylalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, aryle ou arylalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié,
 - 25 R_4 représente un groupement choisi parmi hydrogène, alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié,
- leurs énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable,

étant entendu que :

* *par aryle*, on comprend un groupement choisi parmi phényle, biphényle, naphthyle, dihydronaphthyle, tétrahydronaphthyle, indényle, indanyle, et benzocyclobutyle, chacun de ces groupements comportant éventuellement une ou plusieurs substitutions, identiques ou différentes, choisies parmi halogène, hydroxy, alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, cyano, nitro, amino, alkylamino (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, dialkylamino (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, carboxy, alkoxycarbonyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, trihalogénoalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, alkylcarbonyloxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, alkylcarbonyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, et aminocarbonyle dans laquelle la partie amino est éventuellement substituée par un ou deux groupements, identiques ou différents, alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié,

* *par hétéroaryle*, on comprend un groupement mono- ou bicyclique aromatique ou un groupement bicyclique dont l'un des cycles est aromatique et l'autre cycle est partiellement hydrogéné, de 5 à 12 chaînons, comportant au sein du système cyclique de un à trois hétéroatomes, identiques ou différents, choisis parmi oxygène, azote et soufre, ledit groupement hétéroaryle pouvant éventuellement être substitué par un ou plusieurs groupements identiques ou différents, choisis parmi les substituants définis précédemment dans le cas du groupement aryle ; parmi les groupements hétéroaryles, on peut citer à titre non limitatif le groupement pyridyle, pyrrolyle, thiényle, furyle, pyrazinyle, isothiazolyle, thiazolyle, oxazolyle, isoxazolyle, pyrimidinyle, indolyle, benzofuranyle, benzothiényle, quinolyle, isoquinolyle, benzo[1,4]dioxynyle, 2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxynyle,

* *par cycloalkyle*, on comprend un groupement mono- ou bicyclique, saturé ou insaturé mais sans caractère aromatique, comportant de 3 à 12 atomes de carbone, étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisis parmi halogène, alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, trihalogénoalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, hydroxy, amino, alkylamino (C_1-C_6) linéaire ou ramifié et dialkylamino (C_1-C_6) linéaire ou ramifié ; parmi les groupements cycloalkyles, on peut citer à titre non limitatif, le groupement cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle,

* *par hétérocycloalkyle*, on comprend un cycloalkyle tel que défini précédemment, comportant au sein du système cyclique, de un à deux hétéroatomes, identiques ou différents, choisis parmi oxygène et azote, ledit hétérocycloalkyle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements identiques ou différents définis précédemment dans le cas du groupement cycloalkyle ; parmi les groupements hétérocycloalkyles, on peut citer à titre non limitatif le groupement pipéridyle, pipérazinyle, morpholyle.

2- Composés de formule (I) selon la revendication 1 caractérisés en ce que R_1 représente un atome d'hydrogène, leurs énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptables.

3- Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 2 caractérisés en ce que R_3 représente un atome d'hydrogène, leurs énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptables.

4- Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 caractérisés en ce que R_4 représente un atome d'hydrogène, ou un groupement méthyle, leurs énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptables.

5- Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 caractérisés en ce que Y représente un groupement HN-NH ou N- R_2 dans lequel R_2 représente un groupement alkyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié, alkényle (C_2 - C_6) linéaire ou ramifié, ou un groupement de formule $-T_1-R_5$ dans laquelle T_1 et R_5 sont tels que définis dans la formule (I), leurs énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptables.

6- Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 caractérisés en ce que Y représente un groupement de formule NR_2 dans lequel R_2 représente un groupement méthyle, leurs énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptables.

7- Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 6 caractérisés en ce que Y représente un groupement de formule NR_2 dans lequel R_2 représente un groupement T_1-R_5 dans lequel T_1 représente une chaîne alkylène (C_1-C_6) linéaire ou ramifiée, et R_5 représente un groupement choisi parmi aryle, carboxy et alkylcarbonyloxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, leurs énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptables.

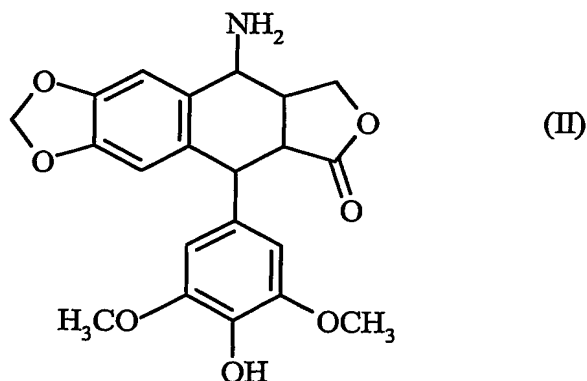
8- Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 7 caractérisés en ce que Y représente un groupement de formule NR_2 dans lequel R_2 représente un groupement T_1-R_5 dans lequel T_1 représente un groupement méthylène $-CH_2-$ et R_5 représente un groupement aryle, leurs énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptables.

9- Composés de formule (I) selon la revendication 1 qui sont le :

- ♦ 3- $\{[(5S,5aS,8aR,9R)$ -9-(4-hydroxy-3,5-diméthoxyphényl)-8-oxo-5,5a,6,8,8a,9-hexahydrofuro[3',4':6,7]naphtho[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-yl]amino}-1-méthyl-1*H*-pyrrole-2,5-dione ;
- ♦ 3- $\{[(5S,5aS,8aR,9R)$ -9-(4-hydroxy-3,5-diméthoxyphényl)-8-oxo-5,5a,6,8,8a,9-hexahydrofuro[3',4':6,7]naphtho[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-yl]amino}-1-benzyl-1*H*-pyrrole-2,5-dione ;
- ♦ 3- $\{[(5S,5aS,8aR,9R)$ -9-(4-hydroxy-3,5-diméthoxyphényl)-8-oxo-5,5a,6,8,8a,9-hexahydrofuro[3',4':6,7]naphtho[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-yl]amino}-1-(4-fluorobenzyl)-1*H*-pyrrole-2,5-dione ;
- ♦ 3- $\{[(5S,5aS,8aR,9R)$ -9-(4-hydroxy-3,5-diméthoxyphényl)-8-oxo-5,5a,6,8,8a,9-hexahydrofuro[3',4':6,7]naphtho[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-yl]amino}-1-[4-(trifluorométhyl)benzyl]-1*H*-pyrrole-2,5-dione ;
- ♦ *N*-{4-[(3- $\{[(5S,5aS,5aS,8aR,9R)$ -9-(4-hydroxy-3,5-diméthoxyphényl)-8-oxo-5,5a,6,8,8a,9-hexahydrofuro[3',4':6,7]naphtho[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-yl]amino}-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-1-yl)méthyl]phényl}acétamide.

- ♦ Acide 6-(3-{{[(5*S*,5*aS*,8*aR*,9*R*)-9-(4-hydroxy-3,5-diméthoxyphényl)-8-oxo-5,5*a*,6,8,8*a*,9-hexahydrofuro[3',4':6,7]naphtho[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-yl]amino}-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-1-yl)hexanoïque
- ♦ 3-{{[(5*S*,5*aS*,8*aR*,9*R*)-9-(4-hydroxy-3,5-diméthoxyphényl)-8-oxo-5,5*a*,6,8,8*a*,9-hexahydrofuro[3',4':6,7]naphtho[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-yl]amino}-1-butyl-1*H*-pyrrole-2,5-dione
- ♦ 3-{{[(5*S*,5*aS*,8*aR*,9*R*)-9-(4-hydroxy-3,5-diméthoxyphényl)-8-oxo-5,5*a*,6,8,8*a*,9-hexahydrofuro[3',4':6,7]naphtho[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-yl]amino}-1-allyl-1*H*-pyrrole-2,5-dione
- ♦ Acétate de 2-(3-{{[(5*S*,5*aS*,8*aR*,9*R*)-9-(4-hydroxy-3,5-diméthoxyphényl)-8-oxo-5,5*a*,6,8,8*a*,9-hexahydrofuro[3',4':6,7]naphtho[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-yl]amino}-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1*H*-pyrrole-1-yl)éthyle
- ♦ 3-{{[(5*S*,5*aS*,8*aR*,9*R*)-9-(4-hydroxy-3,5-diméthoxyphényl)-8-oxo-5,5*a*,6,8,8*a*,9-hexahydrofuro[3',4':6,7]naphtho[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-yl]amino}-1-(2,3-dihydroxypropyl)-1*H*-pyrrole-2,5-dione
- ♦ 3-{{[(5*S*,5*aS*,8*aR*,9*R*)-9-(4-hydroxy-3,5-diméthoxyphényl)-8-oxo-5,5*a*,6,8,8*a*,9-hexahydrofuro[3',4':6,7]naphtho[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-yl]amino}-1-[2-(diméthylamino)éthyl]-1*H*-pyrrole-2,5-dione

10- Procédé de préparation des composés de formule (I), caractérisé en ce qu'on utilise comme produit de départ un composé de formule (II) :



qui est soumis, en condition basique :

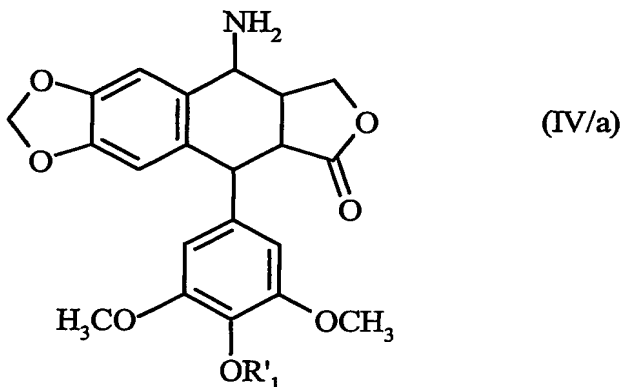
- 42 -

➤ soit à l'action d'un composé de formule (III) :



dans laquelle R'_1 représente un groupement choisi parmi alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, hétéroaryle, hétéroarylalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, alkylcarbonyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, arylcarbonyle, arylalkylcarbonyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, alkoxy carbonyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, aryloxy carbonyle, arylalkoxy carbonyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, hétérocycloalkoxy carbonyle, alkylsulfonyl (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, arylsulfonyl, arylalkylsulfonyl (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, phosphonique, ou $Si(R_a)_2R_b$ dans laquelle R_a , R_b , identiques ou différents, représentent chacun un groupement choisi parmi alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié ou aryle,

et X représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène ou un groupe partant usuel de la chimie organique, pour conduire aux composés de formule (IV/a) :



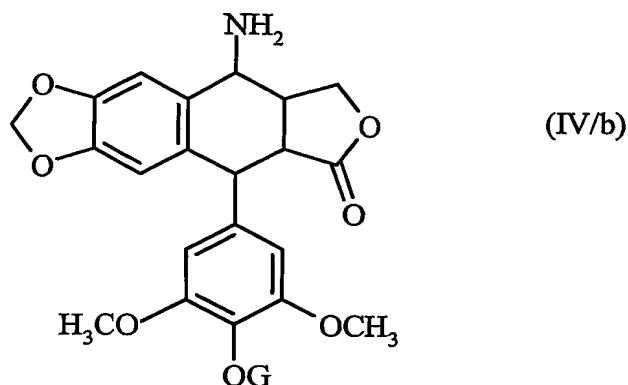
dans laquelle R'_1 est tel que défini précédemment,

➤ soit à l'action d'un composé de formule (V) :



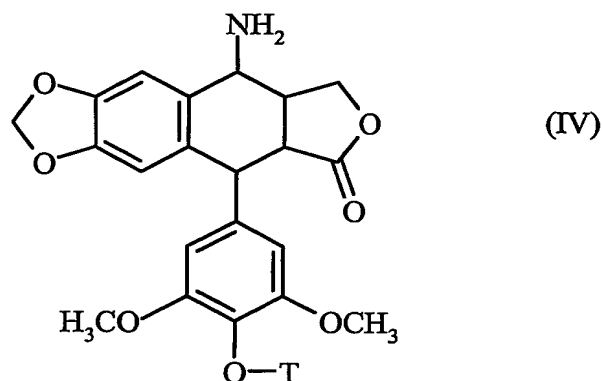
dans laquelle G représente un groupement protecteur classique des fonctions hydroxy et L un groupe partant usuel de la chimie organique, pour conduire aux composés de formule (IV/b) :

- 43 -



dans laquelle G est tel que défini précédemment,

l'ensemble des composés de formule (IV/a) et (IV/b) formant les composés de formule (IV) :



5

dans laquelle T représente un groupement R'₁ ou G tels que définis précédemment,

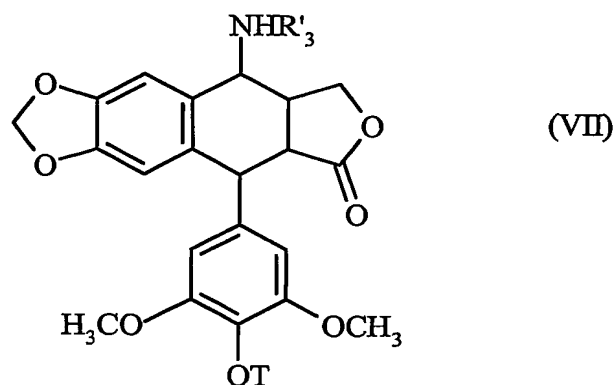
composé de formule (IV), qui est soumis, en condition basique, à l'action d'un composé de formule (VI) :



10 dans laquelle R'₃ représente un groupement choisi parmi alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, cycloalkyle, cycloalkylalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, aryle ou arylalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,

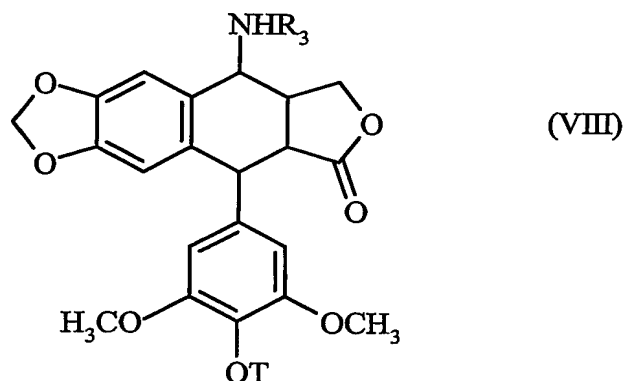
et X' représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène ou un groupe partant usuel de la chimie organique, pour conduire aux composés de formule (VII) :

- 44 -



dans laquelle R'₃ et T sont tels que définis précédemment,

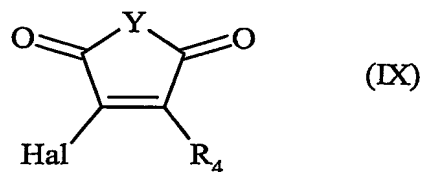
l'ensemble des composés de formules (IV) et (VII) formant les composés de formule (VIII) :



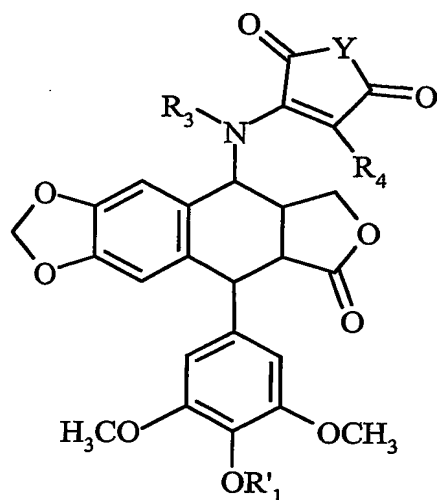
5

dans laquelle R₃ et T sont tels que définis dans la formule (I),

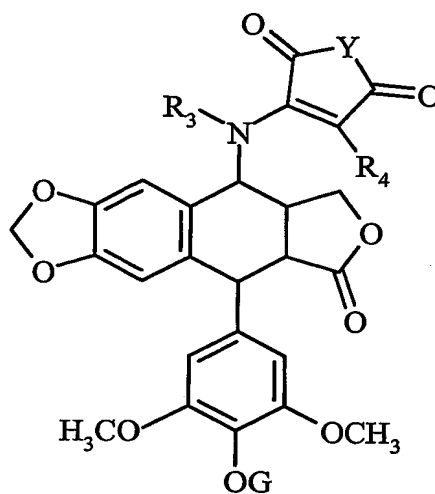
composé de formule (VIII) que l'on traite en milieu basique par un composé de formule (IX) :



10 dans laquelle Y et R₄ sont tels que définis dans la formule (I),
et Hal représente un atome d'halogène, pour conduire aux composés de formules (I/a) et (I/b), cas particuliers des composés de formule (I), selon que T représente un groupement R'₁ ou G respectivement :

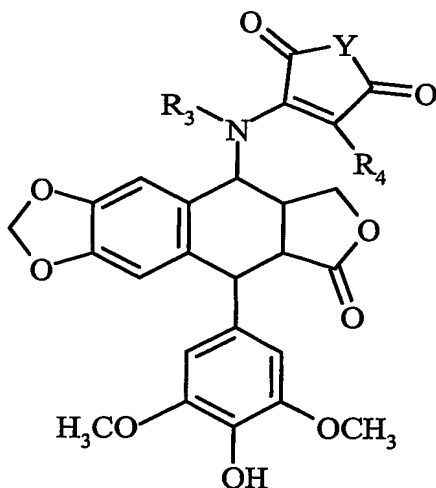


(I/a)



(I/b)

dans laquelle R'₁, R₃, R₄, Y et G sont tels que définis précédemment,
composé de formule (I/b) dont on déprotège la fonction hydroxy selon les méthodes
classiques de la chimie organique, pour conduire aux composés de formule (I/c), cas
particuliers des composés de formule (I) :



(I/c)

dans laquelle R₃, R₄ et Y sont tels que définis précédemment,

les composés (I/a) à (I/c) formant l'ensemble des composés de l'invention, que l'on purifie,
le cas échéant, selon une technique classique de purification, qui peuvent, si on le désire,
être séparés en leurs différents isomères optiques selon une technique classique de
séparation, et que l'on transforme, si on le souhaite, en leurs sels d'addition à un acide ou à
une base pharmaceutiquement acceptable.

- 46 -

11- Compositions pharmaceutiques contenant comme principe actif au moins un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, seul ou en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes, non toxiques, pharmaceutiquement acceptables.

5 **12**- Compositions pharmaceutiques selon la revendication 11 utile en tant que médicament, contenant au moins un principe actif selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, utiles dans le traitement du cancer.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR2004/002218

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D493/04 A61K31/36 A61P35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 90/09788 A (UNIV NORTH CAROLINA) 7 September 1990 (1990-09-07) page 3, line 29 - page 11, line 25 -----	1-12
Y	US 5 541 223 A (LEE KUO-HSIUNG ET AL) 30 July 1996 (1996-07-30) column 1 - column 4, line 36; figures 1-6 -----	1-12
Y	US 5 536 847 A (WIERZBA KONSTANTY ET AL) 16 July 1996 (1996-07-16) column 1 - column 4, line 7 ----- -/--	1-12

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

15 December 2004

Date of mailing of the international search report

23/12/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Kyriakakou, G

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR2004/002218

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>CHO SUNG JIN ET AL: "Antitumor Agents. 163. Three-dimensional quantitative structure-activity relationship study of 4'-O- demethylepipodophyllotoxin analogs using the CoMFA/q2-GRS approach" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, vol. 39, 1996, pages 1383-1395, XP002222563 ISSN: 0022-2623 page 1384 - page 1394; tables 1,2</p>	1-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR2004/002218

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9009788	A	07-09-1990	AT 186302 T 15-11-1999
			AU 632796 B2 14-01-1993
			AU 5157190 A 26-09-1990
			DE 69033342 D1 09-12-1999
			DE 69033342 T2 11-05-2000
			EP 0461141 A1 18-12-1991
			JP 3043802 B2 22-05-2000
			KR 161982 B1 01-12-1998
			WO 9009788 A1 07-09-1990
			US 5541223 A 30-07-1996
			US 5132322 A 21-07-1992
			US 5300500 A 05-04-1994
			US 5332811 A 26-07-1994
US 5541223	A	30-07-1996	AU 4113693 A 29-11-1993
			WO 9322319 A1 11-11-1993
			US 5300500 A 05-04-1994
			AT 186302 T 15-11-1999
			AU 632796 B2 14-01-1993
			AU 5157190 A 26-09-1990
			DE 69033342 D1 09-12-1999
			DE 69033342 T2 11-05-2000
			EP 0461141 A1 18-12-1991
			JP 3043802 B2 22-05-2000
			KR 161982 B1 01-12-1998
			WO 9009788 A1 07-09-1990
			US 5132322 A 21-07-1992
			US 5332811 A 26-07-1994
US 5536847	A	16-07-1996	US 5489698 A 06-02-1996
			AT 159258 T 15-11-1997
			AU 636076 B2 08-04-1993
			AU 1180592 A 27-08-1992
			CA 2078662 A1 26-07-1992
			CN 1064278 A , B 09-09-1992
			CN 1126723 A , B 17-07-1996
			DE 69222698 D1 20-11-1997
			DE 69222698 T2 20-05-1998
			DK 522173 T3 09-03-1998
			EP 0522173 A1 13-01-1993
			ES 2109993 T3 01-02-1998
			FI 924285 A 24-09-1992
			HU 9500728 A3 28-11-1995
			WO 9212982 A1 06-08-1992
			JP 2631912 B2 16-07-1997
			KR 145338 B1 15-07-1998
			NO 923721 A 23-11-1992
			RU 2074185 C1 27-02-1997
			US 5571914 A 05-11-1996

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 C07D493/04 A61K31/36 A61P35/00

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C07D

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	WO 90/09788 A (UNIV NORTH CAROLINA) 7 septembre 1990 (1990-09-07) page 3, ligne 29 - page 11, ligne 25	1-12
Y	US 5 541 223 A (LEE KUO-HSIUNG ET AL) 30 juillet 1996 (1996-07-30) colonne 1 - colonne 4, ligne 36; figures 1-6	1-12
Y	US 5 536 847 A (WIERZBA KONSTANTY ET AL) 16 juillet 1996 (1996-07-16) colonne 1 - colonne 4, ligne 7	1-12
	-/--	

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- *Z* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

15 décembre 2004

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

23/12/2004

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Kyriakakou, G

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	<p>CHO SUNG JIN ET AL: "Antitumor Agents. 163. Three-dimensional quantitative structure-activity relationship study of 4'-O- demethylepipodophyllotoxin analogs using the CoMFA/q2-GRS approach" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, vol. 39, 1996, pages 1383-1395, XP002222563 ISSN: 0022-2623 page 1384 - page 1394; tableaux 1,2</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-12

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande Internationale No

PCT/FR2004/002218

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9009788	A	07-09-1990	AT 186302 T	15-11-1999
			AU 632796 B2	14-01-1993
			AU 5157190 A	26-09-1990
			DE 69033342 D1	09-12-1999
			DE 69033342 T2	11-05-2000
			EP 0461141 A1	18-12-1991
			JP 3043802 B2	22-05-2000
			KR 161982 B1	01-12-1998
			WO 9009788 A1	07-09-1990
			US 5541223 A	30-07-1996
			US 5132322 A	21-07-1992
			US 5300500 A	05-04-1994
			US 5332811 A	26-07-1994
US 5541223	A	30-07-1996	AU 4113693 A	29-11-1993
			WO 9322319 A1	11-11-1993
			US 5300500 A	05-04-1994
			AT 186302 T	15-11-1999
			AU 632796 B2	14-01-1993
			AU 5157190 A	26-09-1990
			DE 69033342 D1	09-12-1999
			DE 69033342 T2	11-05-2000
			EP 0461141 A1	18-12-1991
			JP 3043802 B2	22-05-2000
			KR 161982 B1	01-12-1998
			WO 9009788 A1	07-09-1990
			US 5132322 A	21-07-1992
			US 5332811 A	26-07-1994
US 5536847	A	16-07-1996	US 5489698 A	06-02-1996
			AT 159258 T	15-11-1997
			AU 636076 B2	08-04-1993
			AU 1180592 A	27-08-1992
			CA 2078662 A1	26-07-1992
			CN 1064278 A ,B	09-09-1992
			CN 1126723 A ,B	17-07-1996
			DE 69222698 D1	20-11-1997
			DE 69222698 T2	20-05-1998
			DK 522173 T3	09-03-1998
			EP 0522173 A1	13-01-1993
			ES 2109993 T3	01-02-1998
			FI 924285 A	24-09-1992
			HU 9500728 A3	28-11-1995
			WO 9212982 A1	06-08-1992
			JP 2631912 B2	16-07-1997
			KR 145338 B1	15-07-1998
			NO 923721 A	23-11-1992
			RU 2074185 C1	27-02-1997
			US 5571914 A	05-11-1996